



TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

PCT

RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL SUR LA BREVETABILITÉ

(chapitre II du Traité de coopération en matière de brevets)

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	POUR SUITE À DONNER		voir formulaire PCT/PEA/416
Demande internationale No. PCT/FR2004/001788	Date du dépôt international (jour/mois/année) 08.07.2004	Date de priorité (jour/mois/année) 09.07.2003	
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K38/36, A61K38/37, A61K47/18, A61K47/12, A61L2/00, C07K14/75			
Déposant LABORATOIRE FRANCAIS DU FRACTIONNEMENT ET DES ...			
<p>1. Le présent rapport est le rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international en vertu de l'article 35 et transmis au déposant conformément à l'article 36.</p> <p>2. Ce RAPPORT comprend 5 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.</p> <p>3. Ce rapport est accompagné d'ANNEXES, qui comprennent :</p> <p>a. <input type="checkbox"/> un total de (envoyées au déposant et au Bureau international) feuilles, définies comme suit :</p> <p><input type="checkbox"/> les feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou des feuilles contenant des rectifications autorisées par la présente administration (voir la règle 70.16 et l'instruction administrative 607).</p> <p><input type="checkbox"/> des feuilles qui remplacent des feuilles précédentes, mais dont la présente administration considère qu'elles contiennent une modification qui va au-delà de l'exposé de l'invention qui figure dans la demande internationale telle qu'elle a été déposée, comme il est indiqué au point 4 du cadre n° I et dans le cadre supplémentaire.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (envoyées au Bureau international seulement) un total de (préciser le type et le nombre de support(s) électronique(s)) , qui contiennent un listage de la ou des séquences ou un ou des tableaux y relatifs, déposés sous forme déchiffrable par ordinateur seulement, comme il est indiqué dans le cadre supplémentaire relatif au listage de la ou des séquences (voir l'instruction administrative 802).</p>			
<p>4. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Cadre n° I Base de l'opinion</p> <p><input type="checkbox"/> Cadre n° II Priorité</p> <p><input type="checkbox"/> Cadre n° III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle</p> <p><input type="checkbox"/> Cadre n° IV Absence d'unité de l'invention</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Cadre n° V Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration</p> <p><input type="checkbox"/> Cadre n° VI Certains documents cités</p> <p><input type="checkbox"/> Cadre n° VII Irrégularités dans la demande internationale</p> <p><input type="checkbox"/> Cadre n° VIII Observations relatives à la demande internationale</p>			
Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 09.05.2005		Date d'achèvement du présent rapport 25.07.2005	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Fonctionnaire autorisé Giménez Miralles, J N° de téléphone +49 89 2399-8655 	

Demande internationale n°
PCT/FR2004/001788

1. En ce qui concerne la **langue**, le présent rapport est établi sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

☐ Le présent rapport est établi sur la base de traductions réalisées à partir de la langue d'origine dans la langue suivante ,qui est la langue d'une traduction remise aux fins de :

☐ la recherche internationale (selon les règles 12.3 et 23.1.b))

☐ la publication de la demande internationale (selon la règle 12.4)

☐ l'examen préliminaire international (selon la règle 55.2 ou 55.3)

2. En ce qui concerne les **éléments*** de la demande internationale, le présent rapport est établi sur la base des éléments suivants (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport.*) :

[illegible]

1-21 recue(s) le 11.05.2005 avec lettre du 09.05.2005

- ☐ En ce qui concerne un listage de la ou des séquences ou un ou des tableaux y relatifs, voir le cadre supplémentaire relatif au listage de la ou des séquences.
3. ☐ Les modifications ont entraîné l'annulation :
- ☐ de la description, pages
 - ☐ des revendications, nos
 - ☐ des dessins, feuilles/fig.
 - ☐ du listage de la ou des séquences (*préciser*) :
 - ☐ d'un ou de tous les tableaux relatifs au listage de la ou des séquences (*préciser*) :
4. ☐ Le présent rapport a été établi abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué dans le cadre supplémentaire (règle 70.2.c)).
- ☐ de la description, pages
 - ☐ des revendications, nos
 - ☐ des dessins, feuilles/fig.
 - ☐ du listage de la ou des séquences (*préciser*) :
 - ☐ d'un ou de tous les tableaux relatifs au listage de la ou des séquences (*préciser*) :

Formulaire PCT/PEA/409 (janvier 2004)

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL
SUR LA BREVETABILITÉ**

Demande internationale n°
PCT/FR2004/001788

Cadre n° V Déclaration motivée selon l'article 35.2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

- | | | | |
|--|------|----------------|------|
| 1. Déclaration | | | |
| Nouveauté | Oui: | Revendications | |
| | Non: | Revendications | 1-21 |
| Activité inventive | Oui: | Revendications | |
| | Non: | Revendications | 1-21 |
| Possibilité d'application industrielle | Oui: | Revendications | 1-21 |
| | Non: | Revendications | |

2. Citations et explications (règle 70.7) :

voir feuille séparée

Concernant le point V

1. Les documents pertinents sont identifiés comme D1 à D13 par ordre de citation dans le Rapport de Recherche Internationale (RRI).
2. Citations et explications à l'appui de la déclaration quant à la nouveauté (N), l'activité inventive (AI) et la possibilité d'application industrielle (PA) (règle 43bis.1(a)(i) et 43bis.1(b) PCT):

2.1 Revendications 1 (procédé) et 17 (produit susceptible d'être obtenu par ce procédé):

- (N) L'objet des revendications indépendantes 1 et 17 n'est pas conforme au critère de nouveauté défini par l'article 33(2) PCT.

Le document D3 anticipe le traitement thermique (80°C, 72h) d'un lyophilisat de protéines cryoprécipitables (facteur VIII) contenant une formulation stabilisante comprenant un mélange de citrate, d'arginine et des acides aminés hydrophobes tels que la leucine, l'isoleucine, la valine ou la phénylalanine (mélange d'acides aminés "Synthamin 17") (voir les passages pertinents indiqués dans le RRI).

Le document D4 anticipe le traitement thermique (60°C, 15 jours) d'un lyophilisat de protéines cryoprécipitables (G-CSF) contenant une formulation stabilisante comprenant une combinaison d'arginine, de citrate et des acides aminés hydrophobes tels que la leucine, l'isoleucine, la valine ou la phénylalanine (voir les passages pertinents indiqués dans le RRI).

La caractéristique définie dans la présente revendication dépendante 19 n'est que le résultat recherché, et elle ne peut pas donc limiter l'étendue de l'objet revendiqué par rapport aux documents D3 et D4 (voir Directives PCT, III-4.7).

- (AI) L'objet des revendications indépendantes 1 et 17 n'implique pas une activité

inventive telle que définie par l'article 33(3) PCT, et ce pour les raisons mentionnées ci-dessus. D'ailleurs, les documents D7 à D12 peuvent être pertinents pour juger l'activité inventive.

(PA) L'objet des revendications indépendantes 1 et 17 est susceptible d'application industrielle telle que définie par l'article 33(4) PCT.

2.2 Revendication 20 (formulation stabilisante):

(N) L'objet de la revendication indépendante 20 n'est pas conforme au critère de nouveauté défini par l'article 33(2) PCT.

Les documents D1 à D6 anticipent des lyophilisats de protéines cryoprécipitables (fibrinogène, facteur XIII, facteur VIII, G-CSF, etc.) contenant une formulation stabilisante comprenant une combinaison de citrate, arginine et un acide aminé hydrophobe tel que la leucine, l'isoleucine, la valine ou la phénylalanine (voir les passages pertinents indiqués dans le RRI).

Un usage particulier de la combinaison stabilisante (par exemple dans un lyophilisat destiné à être soumis à un traitement thermique d'inactivation virale) n'établit pas la nouveauté de l'objet revendiqué (formulation stabilisante) puisque les compositions connues de l'état de la technique D1 à D6 sont effectivement sous une forme qui convient à l'utilisation indiquée dans la présente revendication 20 (voir Directives PCT, III-4.8 et IV-7.6).

(AI) L'objet de la revendication indépendante 20 n'implique pas une activité inventive telle que définie par l'article 33(3) PCT, et ce pour les raisons mentionnées ci-dessus.

(PA) L'objet de la revendication indépendante 20 est susceptible d'application industrielle telle que définie par l'article 33(4) PCT.

Revendications

1. Procédé d'obtention de protéines cryoprécipitables, comprenant une étape d'inactivation virale par traitement thermique d'un lyophilisat desdites protéines, caractérisé en ce qu'il comprend, avant la mise des protéines sous la forme de lyophilisat, une étape initiale d'ajout, auxdites protéines, d'une formulation stabilisante et solubilisante comprenant un mélange d'arginine, d'au moins un acide aminé hydrophobe et de citrate trisodique.
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la formulation est constituée dudit mélange d'arginine, d'au moins un acide aminé hydrophobe et de citrate trisodique.
3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'arginine est présente en une concentration comprise entre 25 et 50 g/l.
4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que la concentration en arginine est comprise entre 35 et 45 g/l.
5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le citrate trisodique est présent en une concentration comprise entre 0,5 et environ 12 g/l.
6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'acide aminé hydrophobe est la leucine, l'iso-leucine ou un mélange des deux.
7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que la leucine, l'iso-leucine ou leur mélange est présent en une concentration comprise entre 5 et 15 g/l.
8. Procédé selon l'une des revendications 6 et 7, caractérisé en ce que la concentration en leucine ou iso-leucine ou leur mélange est comprise entre 9 et 11 g/l.
9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que la formulation est en outre additionnée de glycine et/ou de lysine.

AMENDED SHEETS

10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que la glycine et la lysine sont présentes chacune en une concentration comprise entre 1 et 5 g/l.

5 11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que chacune des concentrations en glycine et en lysine est comprise entre 1,5 et 2,5 g/l.

12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que la lyophilisation est effectuée à des températures comprises entre -40°C et -
10 30°C pendant 48 heures.

13. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce que le traitement thermique d'inactivation virale est effectué à des températures comprises entre 80°C et 90°C pendant 72 heures.

15 14. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce qu'il comprend en outre, préalablement à l'étape d'ajout de la formulation stabilisante et solubilisante à une composition liquide de protéines cryoprécipitables, au moins une étape
20 supplémentaire d'inactivation et/ou d'élimination des virus de ladite composition liquide par solvant-détergent et/ou par nanofiltration sur des filtres de 35 nm.

15. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisé en ce qu'il est applicable à
25 l'ensemble des protéines cryoprécipitables.

16. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisé en ce qu'il est applicable à au moins une protéine choisie parmi le Facteur VIII, le Facteur von Willebrand, le Facteur XIII, le fibrinogène et la
30 fibronectine.

17. Concentré d'au moins une protéine cryoprécipitable comprenant la formulation stabilisante et solubilisante introduite selon le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 16.

35 18. Concentré selon la revendication 17, destiné à un usage thérapeutique.

19. Concentré selon la revendication 17 ou 18, consistant en un lyophilisat de fibrinogène remis en solution obtenu par le procédé selon la revendication 13, pour ainsi présenter une filtrabilité d'environ 2 ml/cm² sur un filtre à porosité de $0,20 \pm 0,02 \mu\text{m}$.

20. Formulation stabilisante et solubilisante pour les protéines cryoprécipitables destinées à être soumises à une lyophilisation et à un traitement thermique d'inactivation virale, caractérisée en ce qu'elle comprend un mélange d'arginine, présente en une concentration comprise entre 35 et 45 g/l, d'au moins un acide aminé hydrophobe et de citrate trisodique, présent en une concentration comprise entre 0,5 et environ 12 g/l.

21. Formulation stabilisante et solubilisante selon la revendication 20, caractérisée en ce qu'elle est constituée dudit mélange d'arginine, d'au moins un acide aminé hydrophobe et de citrate trisodique.